



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen extension d'indication : CRYSVITA 10 - 20 - 30 mg (hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients âgés d'1 an et +) (burosumab) (CT-19961) KYOWA KIRIN PHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à CRYSVITA avec Madame Marie-Hélène Lafage-Proust, l'experte.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Lafage-Proust en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous évaluez CRYSVITA dans une extension d'indication, CRYSVITA sous trois dosages, 10, 20 et 30 mg en solution injectable à base de burosumab, un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 et inhibe son activité. C'est une demande d'inscription de cette extension en ville et à l'hôpital.

Le libellé de l'indication, c'est le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'un an, les adolescents et les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou qui ne peuvent pas être localisées. La date d'extension de l'indication est le 25 juillet 2022.

Je vous rappelle que la commission avait vu et accepté une demande d'accès précoce pré-AMM, autorisée par la HAS le 21 juillet 2022. Dans ce cadre, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Je vous rappelle également un autre élément de contexte sur CRYSVITA. Il a été évalué dans le cadre de son AMM initial en février 2018 dans l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et les adolescents en phase de croissance osseuse. À l'époque, la commission avait donné un SMR important dans une indication restreinte, une ASMR III par rapport au traitement conventionnel et pas d'ISP. Cette évaluation reposait sur une étude comparative du burosumab versus le traitement conventionnel après 40 semaines de traitement sur un critère radiologique. Ensuite, il y a eu une extension chez les patients qui avaient terminé leur croissance osseuse, qui reposait sur une étude chez des adultes qui avaient montré une supériorité du burosumab par rapport au placebo, sur un critère de jugement biologique qui avait été jugé acceptable, la phosphatémie, avec un SMR important.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Non, chez l'adulte, elle n'était pas en double aveugle.

Une chef de projet, pour la HAS.- La commission avait donné un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge et pas d'ISP.

Un mot sur la stratégie thérapeutique. Je ne vais pas décrire la maladie, Madame Lafage-Proust va le faire. Actuellement, pour les patients chez qui on ne veut pas intervenir chirurgicalement, il existe une supplémentation orale en phosphate analogue de la vitamine D considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à CRYSVITA dans l'extension de l'indication. Dans le dossier du laboratoire, il y a deux études sur le même design. Ce sont deux études de phase II non comparative : une étude américaine portant sur 14 patients adultes et une étude japonaise et coréenne incluant 12 patients adultes.

Dans l'étude américaine, il y avait deux critères de jugement principaux : l'évaluation de la

phosphatémie au milieu des cycles d'administration après 48 semaines de traitement. La moitié des patients, soit 7 patients, ont satisfait à ce critère de jugement biologique. Il y avait également une analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque après 48 semaines de traitement. 11 patients sur 14 ont été évalués, qui avaient des biopsies à la fois à l'inclusion et après 48 semaines. Il a été démontré des effets sur l'excès d'ostéoïdes.

Dans l'étude asiatique, le critère de jugement principal était l'évaluation de la phosphatémie au fil du temps. Des données jusqu'à la 88^e semaine montrent une augmentation de la phosphatémie. Une analyse de biopsie était un critère du jugement secondaire uniquement sur trois patients.

Dans les études, il y a des données de qualité de vie exploratoires. Au niveau de la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de CRYSVITA, avec essentiellement des réactions aux points d'injection.

Je laisse la parole à Madame Lafage-Proust.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- L'ostéomalacie oncogénique est une maladie extrêmement rare, 2 000 cas publiés, sûrement plus dans le monde puisqu'ils ne sont pas tous publiés, liée à la surexpression du FGF23, qui entraîne une hyperphosphaturie qui va induire une ostéomalacie avec une complication fissuraire, des fractures des formations des os et une myopathie proximale avec une impotence fonctionnelle majeure qui peut aller jusqu'à un état grabataire dans les formes les plus graves.

Cette maladie est liée à l'existence d'une tumeur des tissus conjonctifs, la plupart du temps mésenchymateuse qui peut être de type histologique très divers. Cela atteint le plus souvent les adultes, généralement entre 40 et 45 ans, très rarement les patients âgés de plus de 70 ans et de façon exceptionnelle les enfants. On a vu que l'indication ici était du burosumab chez les enfants de plus d'un an, mais des atteintes ont été décrites chez des enfants de moins d'un an. La plupart du temps, la tumeur est bénigne. De façon exceptionnelle, il s'agit de lésions malignes qui peuvent être métastatiques avec un pronostic vital engagé.

La stratégie thérapeutique est de localiser la tumeur pour pouvoir l'enlever et le traitement curatif est alors l'ablation chirurgicale complète ou la cryoablation quand elle est possible. Cela guérit la maladie. Dans les mois qui suivent l'ablation, tout disparaît. Le problème est que cette tumeur est parfois non localisable malgré le nombre de techniques d'imagerie mises au point pour détecter les tumeurs. Soit la tumeur n'est pas opérable du tout, soit elle a pu être opérée, mais pas complètement, ce qui fait que le syndrome biologique persiste.

Les comparateurs pertinents, c'est le traitement symptomatique de l'hypophosphatémie que l'on retrouve également dans le traitement du rachitisme hypophosphatémique liée à l'X, avec une prise orale de ce phosphate en quantité importante, de l'ordre de 2 gr/jr, associée à un dérivé un-alpha hydroxylés de vitamine D, la plupart du temps de l'alfacalcidol ou plus rarement du calcitriol.

Les effets secondaires étant les troubles digestifs liés à la prise de phosphates (nausées, vomissements et douleurs abdominales) compromettent de façon quasi constante l'observance optimale. Les complications au long cours sont d'une part l'hyperphosphatémie ou l'hypercalcémie induite par la vitamine D active qui vont entraîner de potentielles hypercalciuries, lithiases, néphrocalcinoses, qui peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique et une hyperparathyroïdie secondaire au départ, mais qui peut se tertiariser, nécessitant alors une chirurgie parathyroïdienne.

Compte tenu de la maladie, nous n'avons pas d'indication sur la prévalence de ces complications dans

le groupe particulier des patients qui ont des TIO, alors qu'on connaît bien ces complications chez les patients traités pour un SLH.

Les autres thérapies adjuvantes qui dépendent du type de tumeur selon les types de tumeurs mésenchymateuses qui sécrètent le FGF23, de type analogue de la somatostatine, radiothérapie ciblée, etc. Je ne rentre pas dans les détails. Cela reste des choses extrêmement ponctuelles et dépendant du type histologique de la tumeur. On est devant un besoin médical qui n'est pas couvert.

Il y a eu deux études ouvertes, une américaine et une japonaise avec une représentativité de la population étudiée, exclusivement des adultes, pas d'enfants. Il n'y a pas eu de comparateur parce que tous ces patients étaient déjà sous traitement par phosphate et vitamine D. La pertinence du critère principal et des critères secondaires était bonne puisque c'était le pourcentage de patients qui atteignent une normo-phosphatémie entre deux injections, des scores cliniques de douleur et de fatigue, ainsi que l'amélioration des signes histologiques de l'ostéomalacie qui est l'élément de diagnostic positif et incontestable du trouble de la minéralisation.

Il y a eu des biopsies dans l'étude américaine, deux couples de biopsie osseuse sur un petit nombre de patients ont montré une amélioration du trait ostéomalacique sans guérison de ce dernier, du fait de la relative courte période entre les deux biopsies. Les scores de qualité de vie se sont améliorés. Sur le critère principal, entre 50 et 70 % des patients atteignaient une normalisation de la phosphatémie entre deux injections. La tolérance du traitement est bonne avec des réactions de points d'injection sans gravité. On a l'apparition inconstante d'anticorps anti-burosumab, pas dans les études actuelles concernant l'ATIO, mais concernant le burosumab pour le traitement des CLH. Cela n'a jamais été reconnu comme un anticorps bloquant. La surveillance des pics d'hyperphosphatémie a été réalisée dans les autres études, mais elle est exceptionnelle.

Le profit de tolérance à long terme et à très long terme est inconnu. Il est apparemment prévu une extension de suivi à 296 semaines dans l'étude américaine. Il n'y a pas de données concernant l'adaptation des doses de burosumab administrés, sachant que la cible étant la normo-phosphatémie. Si la tumeur évoluait, on a peu de données de littérature sur l'histoire naturelle de l'évolution des tumeurs et de l'aggravation de l'hypophosphatémie ou lorsque la tumeur n'a pas pu être réséquée.

En conclusion, le burosumab apporte un effet significatif sur les signes cliniques et biologiques de l'ostéomalacie induite chez plus de la moitié des patients chez qui la tumeur responsable n'est pas localisée ou non opérable et opérés partiellement, ce qui améliore plusieurs critères de qualité de vie chez des patients qui étaient déjà traités par le traitement de référence qui est l'association phosphate/vitamine D. Un suivi à long terme devrait permettre de mettre en évidence une diminution des recours aux soins du fait d'une diminution de l'hypophosphatémie et des complications liées à l'ostéomalacie, et éventuellement de détecter des effets secondaires qui, dans ce cadre précis de la maladie, ne sont pas connus.

Ce traitement devrait être proposé à la population cible de patients ayant une ostéomalacie induite par une tumeur avec des taux sériques élevés de FGF23. Je précise cela parce que de façon encore plus exceptionnelle, on peut avoir des TIO induites par la sécrétion d'une autre phosphatémie que le FGF23 auquel cas, le burosumab n'aurait absolument aucun intérêt thérapeutique. Ces patients présentent une tumeur non opérable ou partiellement opérée ou non localisée avec persistance des signes cliniques et de retentissement de l'hypophosphatémie chronique.

Les recommandations une fois la période de titration passée pour avoir une phosphatémie normale entre deux injections, le suivi devrait comporter :

- une mesure régulière tous les six mois de la phosphatémie ;
- un monitoring de l'évolution de l'ostéomalacie avec une mesure de la densité minérale osseuse tous les deux ans et de la phosphatase alcaline tous les six mois jusqu'au plateau, sachant que l'on peut potentiellement guérir de l'ostéomalacie, ce qui n'a pas été montré pour le moment avec ce traitement ;
- une surveillance plus rapprochée de la phosphatémie entre deux injections, notamment chez ceux qui ont une insuffisance rénale pour éviter des complications liées au pic d'hypophosphatémie.

La question qui se pose serait : Doit-on poursuivre le traitement s'il s'avère peu efficace sur des critères cliniques au-delà de la biologique ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Une première question de Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup de cette présentation. Je suis intéressé. Je voulais vous poser la question du positionnement du laboratoire au sens où il nous présente des études de phase II, dont une qui n'est toujours pas achevée. Alors que la molécule semble prometteuse, on pourrait regretter d'avoir une vraie étude de phase III, ce qui aurait été réalisable éventuellement avec un design type N = A, au sens où l'on arrête et on reprend le traitement chez un même patient. Je ne sais pas quel est votre avis. On a du mal à estimer le bénéfice individuel pour la thérapeutique. Combien de patients sont en rémission complète si ce critère existe avec un phosphate normal, l'absence de douleur, la normalisation des paramètres osseux. Je suis très embêté au sens où on a l'impression que la demande du laboratoire dans le droit commun est bien trop précoce.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Je suis mal placée pour répondre sur la position du laboratoire. Ce que je peux dire, c'est que ces patients sont malades depuis des années. Généralement, on met des années à faire le diagnostic la plupart du temps. La plupart des patients avaient déjà plusieurs années de traitement de référence derrière eux. On a une amélioration chez la moitié des patients, chez les patients auparavant traités par le traitement de référence. C'est tout ce que je peux dire par rapport à cette demande. Ce dont on manque, c'est une caractérisation des effets du médicament à long terme. Le problème, c'est que les durées des études sont trop courtes pour savoir si le traitement de l'ostéomalacie disparaît et que les complications liées à l'ostéomalacie peuvent complètement guérir. Je ne suis même pas sûre que ce soit possible chez des gens qui ont eu de l'ostéomalacie depuis cinq, six ou sept ans avec des fractures et des déformations.

M. le P^r LEGA.- Vous savez quel est le plan de développement du laboratoire ? Une phase III est prévue ? Ou est-ce qu'ils considèrent que c'est satisfaisant pour convaincre les autorités de régulation ? C'est une phase II qui est toujours en cours, on est d'accord ?

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Il y a le suivi à long terme apparemment de l'étude américaine sur un suivi très prolongé, avec probablement des cohortes un peu partout là où le traitement a été autorisé. J'imagine qu'il y aura un suivi au long cours.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de nouvelle étude prévue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je reviens sur la phrase à l'écran où vous dites qu'il y a un effet significatif sur les signes cliniques. J'ai compris que l'étude avait été construite sur un critère biologique. Vu le nombre de patients, l'évaluation des signes cliniques était inenvisageable. Pourquoi mettez-vous l'amélioration des signes cliniques ? Est-ce que l'amélioration de la phosphatémie à la taille de l'effet est suffisante pour pouvoir dire que cela va améliorer ? C'est théorique, mais on ne peut pas l'écrire comme un effet significatif sur les signes cliniques.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Il y avait des critères de qualité de vie et des échelles de douleur qui montraient une amélioration de la douleur chez les patients traités. Avec un bras, on ne peut pas avoir d'effet comparateur. Il n'y avait pas que de la phosphatémie comme critère clinique qui n'est pas suffisante, en tout cas pas pertinente si on veut évaluer l'effet du médicament qui est l'amélioration de la qualité de vie des patients qui ont une qualité de vie généralement très altérée. Une amélioration de la douleur et de l'impotence fonctionnelle me semble être un critère clinique pertinent, en plus de la normalité de la phosphatémie qui est un critère solide.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce n'étaient pas des durées de suivi qui étaient trop courtes pour avoir une évaluation des signes cliniques ?

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Non. J'ai expertisé le burosumab dans l'XLH de l'adulte, on est dans des durées relativement similaires. La lésion osseuse est la même, c'est une l'ostéomalacie. On est dans des durées d'observation pertinentes par rapport à l'évaluation d'une amélioration douloureuse, mais pas pertinentes pour la guérison du trait histologique de l'ostéomalacie. C'est trop court pour exiger que l'ostéomalacie ait disparu.

M. le D^r TRINH-DUC.- Une dernière remarque, vous le positionnez comment par rapport au sel de phosphate avec la vitamine D, en association, en échec ?

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- On arrête le phosphate. C'est un traitement très ciblé. Dès lors que vous bloquez le FGF23, il n'y a plus hyperphosphatémie, donc la phosphatémie se normalise. Il ne faut surtout pas associer du phosphate et de la vitamine D. C'est cela qui protège le rein parce que la toxicité au long cours du traitement, si pendant 15 ans on prend du phosphate et de la vitamine D, on a un fort risque d'avoir une hypocalcinose avec une potentielle insuffisance rénale. On le connaît très bien chez les patients qui ont des XLH. Cette complication, je ne l'ai pas trouvée dans la littérature de patients atteints de TIO, mais on sait qu'à hautes doses, on doit donner le phosphate pour normaliser ou pour avoir une phosphatémie un peu plus élevée et les doses de vitamine D que l'on associe. On augmente la calciurie et de façon mécanique, on peut avoir une néphrocalcinose et une insuffisance rénale. C'est décrit dans le XLH très clairement.

C'est une maladie tellement exceptionnelle que les données longitudinales à long terme du suivi de ces patients sont rares, voire inexistantes, parce qu'on est dans une pathologie supra-exceptionnelle. Sur l'ensemble des TIO, à peu près la moitié des patients ont des tumeurs résécables, donc on est sur la moitié à peu près du contingent des patients chez qui la tumeur n'a pu être ni localisée, ni réséquée. On est dans une maladie hyper rare. Les deux cohortes qu'ils ont montées, c'est déjà pas mal. Ce n'est pas suffisant pour le long cours, mais c'est déjà quelque chose parce que ce sont des maladies exceptionnelles. Cela fait 30 ans que je fais la pathologie osseuse. J'ai vu une fois une (coupure micro son 6, 00'09'15) exceptionnel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On a bien compris la rareté et la pertinence physiopathologique de l'utilisation de ce traitement, même si les données à notre disposition actuellement ne permettent pas

de faire des études comparatives de niveau élevé.

Ma question pour avoir une idée plus précise de ce qui se passe, est-ce que vous avez aujourd'hui des registres ? Je comprends qu'à l'échelle nationale, il n'y en a pas beaucoup, mais peut-être à l'échelle européenne, des cohortes organisées qui permettraient d'avoir une idée un peu plus précise.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Je suis tout à fait d'accord. À partir du moment où on va introduire ce traitement, il n'y a que les cohortes européennes, voire internationales, incluant l'Amérique du Nord, pour avoir une évaluation au long cours à la fois de l'efficacité, quels patients répondent, pourquoi ils ne répondent. Cela me semble important.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je me posais la question dans la mesure où la phosphatémie se normalise chez 50 à 70 % des patients, s'il y avait une corrélation entre la normalisation et le taux de FGF23 ? Est-ce que ceux qui ne sont pas normalisés ont des taux plus hauts de FGF23 ? Le contraire, est-ce que l'augmentation des doses de burosumab peut normaliser la phosphatémie chez ceux qui ne sont pas normalisés avec les doses habituelles.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- La première question, c'était : Est-ce qu'il y a une conversion entre la phosphatémie et les taux de FGF23 ? Non, probablement pas.

M. le D^r NIAUDET.- Non, pas le taux de phosphatémie. Est-ce que ceux qui ne sont pas normalisés ont des taux de FGF23 plus élevés ?

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Je ne crois pas que dans les données de l'étude, on ait eu ce genre de renseignements. C'est pertinent comme question. Je crois que ce n'était pas dans l'étude, il n'y a rien.

La deuxième question, il y a eu pas mal de titrages. On mesure régulièrement la phosphatémie à mi-distance entre les deux injections et avant l'injection pour être sûr qu'il n'y a pas d'hyperphosphatémie. On va titrer en fonction pour obtenir une phosphatémie normale. La dose maximale, cela doit être 90 mg. Je ne sais plus quelle est la dose maximale. Je ne l'ai plus en tête.

M. le D^r NIAUDET.- Malgré la dose maximale, il y en a qui ne sont pas contrôlés.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Il y en a qui ne sont pas contrôlés, oui, avec des phosphatémies qui s'améliorent, mais qui ne sont pas forcément normales. C'est propre à la TIO, alors que chez les patients XLH, la phosphatémie se normalise chez une proportion de patients beaucoup plus importante, mais les taux de FGF23 sont plus faibles. Ces tumeurs crachent du FGF23 de façon beaucoup plus importante que ne peuvent faire les ostéocytes mutés des XLH.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous avez insisté tout à l'heure sur le fait que les phénotypes étaient très variables dans cette maladie. Je voulais voir dans quelle mesure l'amélioration de ce critère biologique est variable chez ces patients. La deuxième question, la demande concerne les enfants qui ont un an et plus, les adolescents, etc., alors que les malades inclus me semblent beaucoup plus âgés.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- On a des phosphatémies extrêmement profondes. On a des phosphatémies à 0,2 mmol. Cela peut être extrêmement bas. Généralement, ces patients qui ont des ostéomalacies majeures ont aussi la myopathie. Ce sont des patients grabataires. Il y a une corrélation

de sévérité entre la sévérité et la durée de l'hypophosphatémie. Il y a un retard diagnostique qui est toujours de plusieurs mois, voire plusieurs années, parfois une dizaine d'années pour certains patients. Plus longtemps a duré l'hypophosphatémie, plus les signes cliniques de l'ostéomalacie sont présents, incluant les fissures et la myopathie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- L'évolution de la phosphatémie dans le temps, c'est l'histoire naturelle.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Chez les patients traités ou pas traités.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Les deux.

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Si les patients ne sont pas traités par du phosphate, ils sont hypophosphatémiques liés à l'hypophosphaturie. Est-ce qu'il y a une variabilité de la sécrétion du FGF23 chez les TIO ? Je n'en ai aucune idée. L'histoire naturelle de la maladie TIO est mal connue. Les gens vont publier un cas et vont dire : « On a trouvé telle tumeur, on montre l'impact et basta ». On n'a pas le suivi longitudinal des patients qui seraient traités par phosphate avec des cohortes suffisamment importantes pour qu'on ait une idée de l'histoire naturelle des maladies, avec les questions pertinentes que vous vous posez tous, à savoir s'il y a une corrélation entre les signes biologiques et la sévérité de la maladie.

La deuxième question, je pense qu'il n'y a pas eu d'enfants. Je ne sais pas quels étaient les critères de l'étude. Au début, ils ont voulu le faire chez l'adulte parce que c'est là qu'il y en a le plus souvent. C'est une maladie exceptionnelle, la plupart du temps entre 40 et 45 ans, rare après 70 ans, rarissime chez les enfants et exceptionnelle chez les enfants de moins d'un an. Je ne sais pas quelle est la position du laboratoire, s'ils ont essayé de chercher des patients enfants qui avaient des TIO. Je ne peux pas vous dire. On n'a pas de données là-dessus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous en pensez quoi. Est-ce qu'on peut extrapoler ?

M^{me} le P^r LAFAGE-PROUST.- Oui, sachant qu'on a des données en plus sur la tolérance et l'efficacité du traitement chez l'enfant dans le cadre d'XLH. Pourquoi ne pas donner un traitement, sachant que l'étiologie est la même ? C'est une surfabrication de FGF23 qui entraîne une hypophosphaturie. Je n'ai pas de réticence par rapport à l'extension aux enfants. On a des données de sécurité et de *safety* avec l'XLH et des données d'efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup Marie-Hélène. On te remercie pour ton topo et pour tes réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez des commentaires ou des questions résiduelles ?

M. le P^r TRINH-DUC.- Est-ce que des ATU nominatives ont été octroyées pour savoir si pour les rares patients, les cliniciens souhaitent l'avoir à disposition ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans le cadre de l'accès précoce, six patients ont été traités par CRYSVITA mais on n'a pas les données cliniques sur ces six patients.

M^{me} KELLEY.- Il y a un accès précoce. Les quelques patients, s'il y en a un ou deux en France, ils y ont accès, c'est cela ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a un accès précoce pré-AMM depuis juillet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y a six patients depuis juillet.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est pas mal.

M^{me} KELLEY.- À partir de juillet, le laboratoire avait deux mois pour mettre le produit à disposition, donc juillet ou septembre.

M. le D^r NIAUDET.- Vous êtes sûre de ce chiffre parce qu'elle parlait de quelque chose d'exceptionnel. On avait eu qu'un cas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce sont des patients qui étaient en attente, je pense. Je propose que l'on passe au vote. Le bureau suggérerait un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Quelle est la demande du laboratoire ?

M^{me} KELLEY.- Un ISP, un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut que l'on vote sur l'ISP aussi.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants :

- ISP : 21 voix contre, une voix pour
- SMR : 17 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré, une abstention
- ASMR : 17 voix pour une ASMR IV, 5 voix pour une ASMR V et une abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

M^{me} KELLEY.- Madame la chef de projet, est-ce qu'on l'adopte sur table ou pas ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, on peut.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.